

22. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bupivacaine "Baxter", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

29459

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bupivacaine "Baxter"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 2,5 mg eller 5 mg bupivacainhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 3,15 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs, vandig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Kirurgisk anæstesi hos voksne og unge over 12 år
* Akut smertebehandling voksne, spædbørn og børn over 1 år

Infiltrationsanæstesi, når der er brug for lang virkningsvarighed, f.eks. mod postoperative smerter.

Ledningsanæstesi med lang varighed eller epiduralanæstesi i tilfælde, hvor tilføjelse af adrenalin er kontraindiceret, og hvor der ikke ønskes udtalt muskelafslapning.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Bupivacaine "Baxter" bør kun anvendes af læger med erfaring i regionalanæstesi eller under hans eller hendes opsyn. Der bør administreres den laveste dosis, der giver effektiv anæstesi.

For at undgå intravaskulær injektion bør aspiration gentages før og under administration af hoveddosen, som bør injiceres langsomt eller i opdelte doser ved en hastighed på 25-50 mg/min under nøje observation af patientens vitale funktioner og vedvarende verbal kontakt.

Når der skal injiceres en epidural dosis, anbefales det at indgive en forudgående testdosis på 3-5 ml bupivacain indeholdende adrenalin (epinephrin). Utilsigtet intravaskulær injektion kan genkendes ved en midlertidig øgning af hjertefrekvensen, og en utilsigtet intratekal injektion ved tegn på spinal blokade. Hvis der opstår toksiske symptomer, skal injektionen straks afbrydes.

Doseringen varierer og afhænger af det område, der skal bedøves, vævenes vaskularisering, antallet af nervesegmenter, der skal blokeres, individuel tolerance og anvendt anæstesiteknik.

Når der anvendes længerevarende blokader, enten via kontinuerlig infusion eller gentagen bolusadministration, skal risikoen for opnåelse af toksiske plasmakoncentrationer eller lokal nervebeskadigelse tages i betragtning.

Generelt kræver kirurgisk anæstesi (f.eks. epidural adminstration) brug af højere koncentrationer og doser. Når der er brug for en mindre intens blokade, skal der anvendes en lavere koncentration. Mængden af anvendt lægemiddel vil påvirke anæstesiens spredningsomfang.

Doseringerne i følgende tabel anbefales som en vejledning for brug hos en gennemsnitlig voksen. Der er individuelle variationer i anslags- og virkningstid. Disse doser bør reduceres hos unge, ældre eller svækkede patienter.

**Anbefalet dosering hos voksne**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Koncentration** | | **Dosis** | | **Anslagstid min.** | **Varighed timer** | **Kommentarer** |
|  | **mg/ml** | **%** | **ml** | **mg** |  |  |  |
| **Infiltrationsanæstesi** | 2,5 | 0,25 | ≤60 | ≤150 | 1-3 | 3-4 |  |
| 5 | 0,5 | ≤30 | ≤150 | 1-3 | 4-8 |  |
| **Interkostal blokade (pr, nerve op til 10 nerver i alt)** | 5 | 0,5 | 2-3 | 10-15 | 3-5 | 4-8 |  |
| **Større nerveblokade**  **(f.eks. epidural, sacral brachial plexus)** | 5 | 0,5 | 15-30 | 75-150 | 10-30 | 4-8 |  |
| **Intraartikulær blokade**  **(f.eks. efter knæartroskopi)** | 2,5 | 0,25 | <40 | <100 | 5-10 | 2-4 efter udvaskning |  |
| **Thorakal epidural (kirurgiske indgreb)** | 2,5 | 0,25 | 5-15 | 12,5-37,5 | 10-15 | 1,5-2 | Dosen inkluderer testdosis |
| 5 | 0,5 | 5-10 | 25-50 | 10-15 | 2-3 | Dosen inkluderer testdosis |
| **Lumbal epidural**  **Postoperativ smertelindring**  **Kirurgiske procedurer inklusive kejsersnit** | 2,5 | 0,25 | 6-15 | 15-37,5 | 15-30 | 1-2 | Dosen inkluderer testdosis |
| 5 | 0,5 | 15-30 | 75-150 | 15-30 | 2-3 | Dosen inkluderer testdosis |
| **Kaudal epidural blokade** | 2,5 | 0,25 | 20-30 | 50-75 | 20-30 | 1-2 | Dosen inkluderer testdosis |
| 5 | 0,5 | 20-30 | 100-150 | 15-30 | 2-3 | Dosen inkluderer testdosis |
| **Vaginal fødsel og vakuumekstraktion** | 2,5 | 0,25 | 6-10 | 15-25 |  |  |  |
|  | 5 | 0,5 | 6-10 | 30-50 |  |  |  |

Ved *kontinuerlig epidural anæstesi* administreret som intermitterende doser gives der indledningsvist 20 ml Bupivacaine "Baxter" 2,5 mg/ml (50 mg bupivacainhydrochlorid) efterfulgt af 6-16 ml Bupivacaine "Baxter" 2,5 mg/ml (15-40 mg bupivacainhydrochlorid) hver 2.-6. time, afhængigt af det ønskede antal bedøvede segmenter og patientens alder.

**Kontinuerlig epidural infusion (for eksempel postoperativ smertebehandling)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Koncentration** | | **Initial  Bolusdosis1** | | **Dosis** | |
|  | **mg/ml** | **%** | **ml** | **mg** | **ml** | **Mg** |
| **Lumbal epidural kontinuerlig infusion** | 2,5 | 0,25 | 5-10 | 12,5-25 | 5-7,5 | 12,5-18,75 |
| **Thorakal epidural kontinuerlig infusion** | 2,5 | 0,25 | 5-10 | 12,5-25 | 2,5-5 | 6,25-12,5 |
| **Epidural kontinuerlig infusion ved vaginal fødsel** | 2,5 | 0,25 | 6-10 | 15-25 | 2-5 | 5-12,5 |

1. Hvis der **ikke** er givet tilstrækkelig bolusdosis i den foregående time.
2. Den maksimale døgndosis på ikke overskrides (se nedenfor)

Ved kombination med et opioid kan bupivacaindosen reduceres. Patienten bør monitoreres regelmæssigt under hele infusionen med hensyn til blodtryk, hjertefrekvens og eventuelle toksiske symptomer. Hvis der ses tegn på toksiske virkninger, bør infusionen omgående seponeres.

**Maksimalt anbefalet dosis**

Den maksimalt anbefalede dosis ved en enkelt lejlighed beregnes ud fra værdien 2 mg/kg legemsvægt.

Hos voksne er den anbefalede dosis op til 150 mg bupivacainhydrochlorid inden for en periode på fire timer.

Bupivacaine "Baxter" 2,5 mg/ml: 60 ml (150 mg bupivacainhydrochlorid)

Bupivacaine "Baxter" 5 mg/ml: 30 ml (150 mg bupivacainhydrochlorid)

Dosis skal fastlægges på baggrund af en vurdering af patientens størrelse, alder og fysiske tilstand samt andre relevante omstændigheder. Den maksimalt anbefalede døgndosis er 400 mg.

**Pædiatrisk population i alderen 1-12 år**

Pædiatrisk regionalanæstetiske procedurer bør udføres af kvalificerede klinikere med erfaring i denne befolkningsgruppe og teknik.

Doserne i tabellen skal opfattes som vejledende for brug hos pædiatriske patienter. Individuelle variationer kan forekomme. Hos børn med en høj legemsvægt er det ofte nødvendigt med en gradvis reduktion af dosen på baggrund af den ideelle legemsvægt. Almene lærebøger bør konsulteres med hensyn til faktorer, der påvirker specifikke blokadeteknikker, og individuelle patientbehov. Der bør anvendes den laveste dosis, der giver tilstrækkelig analgesi.

**Anbefalet dosis hos børn**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Konc. mg/ml** | **Volumen ml/kg** | **Dosis mg/kg** | **Anslagstid min.** | **Virkningsvarighed**  **Timer** |
| **Akut smertebehandling** (præ- og postoperativ) | | | | | |
| **Kaudal epidural administration** | 2,5 | 0,6-0,8 | 1,5-2 | 20-30 | 2-6 |
| **Lumbal epidural administration** | 2,5 | 0,6-0,8 | 1,5-2 | 20-30 | 2-6 |
| **Thorakal epidural administrationb)** | 2,5 | 0,6-0,8 | 1,5-2 | 20-30 | 2-6 |
| **Feltblokade**  **(f.eks. mindre nerveblokader og infiltration)** | 2,5  5,0 |  | 0,5-2,0  0,5-2,0 |  |  |
| **Perifer nerveblokade**  **(f.eks. ilioinguinal – iliohypogastrisk)** | 2,5  5,0 |  | 0,5-2,0  0,5-2,0 | a)  a) |  |

1. Anslagstiden og virkningsvarigheden af perifere nerveblokader afhænger af blokadetypen og den administrerede dosis.
2. Thorakale epidurale blokader skal gives i stigende doser, indtil det ønskede niveau af anæstesi er nået.

Hos børn bør doseringen beregnes på baggrund af legemsvægten op til 2 mg/kg.

For at undgå intravaskulær injektion bør aspiration gentages før og under administration af hoveddosen. Denne bør injiceres langsom i stigende doser, især ved lumbal og thorakal epidural administration, under konstant og tæt observation af patientens vitale funktioner.

Der er udført peritonsillær infiltration hos børn over 2 år med bupivacain 2,5 mg/ml i en dosis på 7,5-12,5 mg pr. tonsil.

Der er udført ilioinguinale-iliohypogastriske blokader hos børn over 1 år med bupivacain 2,5 mg/ml i en dosis på 0,1-0,5 ml/kg, svarende til 0,25-1,25 mg/kg. Børn på 5 år og derover har fået bupivacain 5 mg/ml i en dosis på 1,25-2 mg/kg.

Der er anvendt bupivacain 5 mg/ml til penile blokader i en total dosis på 0,2-0,5 ml/kg, svarende til 1-2,5 mg/kg.

Sikkerheden og virkningen af bupivacain er ikke klarlagt hos børn < 1 år. Der foreligger kun begrænsede data.

Sikkerheden og virkningen af intermitterende epidural bolusinjektion eller kontinuerlig infusion er ikke klarlagt. Der foreligger kun begrænsede data.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, lokalanæstetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Intravenøs regionalanæstesi (Biers blokade).
* Må ikke anvendes til epidural anæstesi:
* Hos patienter med svær hypotension, som ved kardiogent eller hypovolæmisk shock
* Ved tilstedeværelse af sygdom i centralnervesystemet, f.eks. meningitis, poliomyelitis, tumorer, (mistænkt) øget intrakranielt tryk, intrakranielle blødninger
* Ved tilstedeværelse af sygdom i columna vertebralis (f.eks. spondylitis, tuberkulose, tumorer, nylige traumer), spinal stenose
* Septikæmi
* Perniciøs anæmi med subakut kombineret degeneration af medulla spinalis
* Pyogen infektion på eller omkring injektionsstedet
* Kardiogent shock, hypovolæmisk shock, hjerteinsufficiens
* Ved tilstedeværelse af koagulationsforstyrrelser eller aktiv behandling med antikoagulantia (med undtagelse af lavdosis-heparin).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der bør altid være adgang til passende genoplivningsudstyr, når der administreres lokal eller generel anæstesi. Der bør anlægges en intravenøs adgang til genoplivningsformål, inden der gøres forsøg på større nerveblokader.

Der er rapporteret om hjertestop under brug af bupivacain til epidural anæstesi eller perifer nerveblokade, hvor genoplivningen var vanskelig og måtte forlænges, før patienten responderede. I nogle tilfælde har genoplivning dog være umulig til trods for tilsyneladende passende klargøring og hensigtsmæssig behandling.

Større perifere nerveblokader kan kræve administration af en større volumen af lokalanæstetika i områder med høj vaskularisering, ofte tæt på store kar, hvor der er en øget risiko for intravaskulær injektion og/eller systemisk absorption. Dette kan føre til højere plasmakoncentrationer.

Ligesom alle lokalanæstetika kan bupivacain forårsage akutte toksiske virkninger på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system, når det anvendes til lokale anæstesiprocedurer, der medfører høje blodkoncentrationer af lægemidlet. Dette er især tilfældet efter utilsigtet intravaskulær administration.

Visse anæstesiteknikker er forbundet med alvorlige bivirkninger

* Epiduralanæstesi kan forårsage hæmning af den kardiovaskulære funktion, især hos hypovolæmiske patienter. Lokalanæstetika bør anvendes med forsigtighed til epidural anæstesi hos patienter med nedsat kardiovaskulær funktion.
* Retrobulbære injektioner kan i meget sjældne tilfælde nå det subaraknoide rum i kraniet og forårsage alvorlige/svære reaktioner, inklusive midlertidig blindhed, kardiovaskulært kollaps, apnø, krampeanfald. Disse symptomer kræver øjeblikkelig behandling.
* Retro- og peribulbære injektioner af lokalanæstetika indebærer en vis risiko for vedvarende okulær muskeldysfunktion. De primære årsager omfatter trauma og/eller lokale toksiske virkninger på muskler og/eller nerver.
* Utilsigtede intravaskulære injektioner i hoved- og nakkeregionen kan forårsage cerebrale symptomer, selv ved lave doser.
* Paracervikale blokader kan undertiden forårsage bradykardi/takykardi hos fostret, og fostrets hjertefrekvens bør monitoreres nøje.

Omfanget af disse vævsskader afhænger af traumets størrelse, koncentrationen af lokalanæstetika og varigheden af vævets eksponering for lokalanæstetika. Der skal derfor anvendes den laveste effektive dosis.

Lokalanæstetika bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der lider af AV-blok II eller III, idet det kan hæmme myokardiets ledningssystem. Ældre patienter med svær leversygdom, signifikant nedsat nyrefunktion eller dårlig almentilstand kræver også særlig opmærksomhed.

Patienter i behandling med antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron) bør holdes under tæt overvågning og EKG-monitorering, idet de kardielle virkninger af bupivacain og antiarytmika kan være additive.

Epiduralanæstesi med et hvilket som helst lokalanæstetikum kan forårsage hypotension og bradykardi. Dette må forventes, og der bør tages hensigtsmæssige forholdsregler, som kan omfatte tilførsel af krystalloid eller kolloid opløsning i kredsløbet. Eventuel hypotension bør omgående behandles med en vasopressor, såsom intravenøs ephedrin 5-10 mg, hvilket gentages efter behov.

Efter markedsføringen er der rapporteret om kondrolyse hos patienter i postoperativ behandling med lokalanæstetika via kontinuerlig intraartikulær infusion. Størstedelen af de indberettede tilfælde omhandler kondrolyse i skulderleddet. På grund af flere medvirkende faktorer har det ikke været muligt at fastlægge en årsagsmæssig sammenhæng. Den videnskabelige litteratur er heller ikke entydig, hvad angår virkningsmekanismen. Kontinuerlig intraartikulær infusion er ikke en godkendt indikation for bupivacain.

Dette lægemiddel indeholder 3,15 mg natrium pr. ml, svarende til 0,16 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Pædiatrisk population

Bupivacains sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 1 år er ikke klarlagt.

Der foreligger kun begrænsede data.

Brug af bupivacain til intraartikulær blokade hos børn i alderen 1 til 12 år er ikke dokumenteret.

Brug af bupivacain til større nerveblokader hos børn i alderen 1 til 12 år er ikke dokumenteret.

Ved epidural anæstesi bør børn have gradvist stigende doser i overensstemmelse med deres alder og vægt, da især epiduralanæstesi på torakalt niveau kan resultere i svær hypotension og respirationshæmning.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bupivacain bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får andre lokalanæstetika eller antiarytmika i klasse IB, da de toksiske virkninger er additive.

Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med bupivacain og andre lokalanæstetika eller antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron), men der bør udvises forsigtighed (se også pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om bupivacains indvirkning på fertilitet.

Graviditet

Kan anvendes under graviditet. Et stort antal gravide kvinder og kvinder i den fertile alder formodes at være behandlet med bupivacain. Der er ikke rapporteret om reproduktionsforstyrrelser, dvs. ingen øget forekomst af misdannelser (se også pkt. 5.3). Paracervikal blokade øger risikoen for føtal bradykardi/takykardi, og fostrets hjertefrekvens bør derfor holdes under tæt monitorering (se også pkt. 5.2).

Amning

Bupivacain udskilles i modermælk, men i så små mængder, at der ikke er nogen risiko for påvirkning af barnet ved brug af terapeutiske doser.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bupivacaine "Baxter" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Afhængigt af den anvendte anæstesiteknik og dosis kan bupivacain have en midlertidig indvirkning på den motoriske funktion og koordinationen, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det bør tages i betragtning, at der kan opstå svimmelhed og krampeanfald.

**4.8 Bivirkninger**

Det kan være svært at skelne imellem bivirkninger af lægemidlet og de fysiologiske virkninger af nerveblokaden (f.eks. hypotension og bradykardi), bivirkninger forårsaget af nåleindstik direkte (f.eks. nervebeskadigelse) eller indirekte (f.eks. epidural absces).

Nerveskader er en sjælden med velkendt bivirkning af regionalanæstesi, især ved epidural og spinal anæstesi.

Der henvises til pkt. 4.9 vedrørende informationer om symptomer på og behandling af akut systemisk toksicitet.

Bivirkninger er angivet i henhold til MedDRAs systemorganklasser og MedDRAs frekvenskonvention.

| Frekvens  Organklasse | Meget  almindelig (≥1/10) | Almindelig  (≥1/100 til <1/10) | Ikke  almindelig  (≥1/1.000 til <1/100) | Sjælden  (≥1/10.000 til <1/1.000) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Immun-systemet |  |  |  | Allergiske reaktioner, anafylaktisk reaktion/shock |  |
| Nerve-systemet |  | Paræstesi, svimmelhed | Tegn og symptomer på CNS-toksicitet (kramper, cirkumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, hyperakusi, sløret syn, bevidstløshed, tremor, ørhed, tinnitus, dysartri) | Neuropati, perifer nerveskade, arachnoiditis, parese, paraplegi |  |
| Øjne |  |  |  | Diplopi |  |
| Hjerte |  | Bradykardi |  | Hjertestop, hjertearytmi |  |
| Vaskulære sygdomme | Hypotension | Hypertension |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | Respirations-depression |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Opkastning |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  | Hepatisk dysfunktion/ stigning i ALAT og ASAT\* |
| Nyrer og urinveje |  | Urinretention |  |  |  |

\* Hepatisk dysfunktion med reversible stigninger i ALAT, ASAT, basisk phosphatase og bilirubin er blevet observeret efter gentagne injektioner eller langvarige infusioner af bupivacain. Hvis der ses tegn på hepatisk dysfunktion under behandling med bupivacain, skal lægemidlet seponeres.

Pædiatrisk population

Bivirkninger hos børn er de samme som hos voksne, men hos børn kan det være vanskeligt at opdage de tidlige tegn på toksicitet af lokalanæstetika i tilfælde, hvor blokaden er givet under sedation eller generel anæstesi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

**Symptomer**

Systemiske toksiske reaktioner berører primært centralnervesystemet (CNS) og det kardiovaskulære system. Sådanne reaktioner skyldes høje blodkoncentrationer af et lokalanæstetikum, som kan opstå på grund af (utilsigtet) intravaskulær injektion, overdosering eller usædvanlig hurtig absorption fra områder med høj vaskularisering (se pkt. 4.4).

CNS-reaktioner er ensartede for alle lokalanæstetika af amidtypen, hvorimod kardielle reaktioner i højere grad afhænger af lægemidlet, både kvantitativt og kvalitativt.

Utilsigtede intravaskulære injektioner af lokalanæstetika kan forårsage øjeblikkelige (inden for sekunder til få minutter) systemiske toksiske reaktioner. I tilfælde af overdosering indtræder systemisk toksicitet senere (15-60 minutter efter injektion) på grund af langsommere stigning i blodkoncentrationen af lokalanæstetika.

Toksicitet i centralnervesystemeter et gradvist respons med symptomer og tegn af stigende sværhedsgrad. De første symptomer er som regel ørhed, cirkumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, hyperakusi, tinnitus og synsforstyrrelser. Dysartri, muskeltrækninger og tremor er mere alvorlige og indtræder før generaliserede kramper. Disse tegn må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Bevidstløshed og grand mal-kramper kan indtræde efterfølgende og vare fra nogle få sekunder til flere minutter. Hypoksi og hyperkapni indtræder hurtigt efter kramper på grund af den øgede muskelaktivitet sammen med respirationsforstyrrelser og muligvis tab af funktionelle luftveje. I alvorlige tilfælde kan apnø indtræde. Acidose øger de toksiske virkninger af lokalanæstetika.

Restitution indtræder ved redistribution af lokalanæstetikummet fra det centrale nervesystem og efterfølgende metabolisme og udskillelse. Restitution kan indtræde hurtigt, medmindre der er injiceret store mængder af lægemidlet.

Kardiovaskulær toksicitetkan ses i alvorlige tilfælde. Forinden ses der som regel tegn på toksicitet i centralnervesystemet. Hos patienter, der er kraftigt sederet, eller som får et lokalanæstetikum, kan forudgående CNS-symptomer være fraværende. Der kan opstå hypotension, bradykardi, arytmi og endog hjertestop som følge af høje systemiske koncentrationer af lokalanæstetika, men i sjældne tilfælde er der set hjertestop uden forudgående CNS-virkninger. Toksiske virkninger i det kardiovaskulære system er ofte relateret til hæmning af ledningssystemet i hjertet og myokardiet med nedsat minutvolumen, hypotension, AV-blok, bradykardi og undertiden ventrikulær arytmi, inklusive ventrikulær takykardi, ventrikelflimmer og hjertestop til følge. Efter en hurtig intravenøs bolusinjektion kan den opnåede blodkoncentration af bupivacain i koronarkarrene være så høj, at virkninger på kredsløbet optræder alene eller før CNS-virkningerne. Som følge af denne mekanisme kan myokardiedepression tilmed indtræde som det første symptom på forgiftning.

Hos børn kan det være vanskeligt at opdage de tidlige tegn på toksicitet af lokalanæstetika i tilfælde, hvor blokaden er givet under generel anæstesi.

**Behandling**

I tilfælde af total spinal blokade skal det sikres, at der er tilstrækkelig ventilering (frie luftveje, ilt, om nødvendigt intubation og kontrolleret vejrtrækning). I tilfælde af hypotension/bradykardi skal der gives en vasopressor, helst med inotrop virkning.

Hvis der er tegn på akut systemisk toksicitet, bør administrationen af lokalanæstetika øjeblikkeligt afbrydes. Der bør gives behandling til opretholdelse af god ventilering, oxygenering og cirkulation.

Der gives altid ilt. Om nødvendigt intubation og kontrolleret vejrtrækning (om nødvendigt med hyperventilering). Der gives diazepam mod kramper. Der gives atropin i tilfælde af bradykardi.

I tilfælde af kredsløbssvigt (hypotension, bradykardi), bør det overvejes at give passende behandling med intravenøse væsker, vasopressorer, inotroper og/eller lipidemulsioner. Der gives i.v. væsker og dobutamin og om nødvendigt noradrenalin. Dosen bør justeres til den kliniske situation og i overensstemmelse med gældende retningslinjer. Efedrin kan også prøves. I tilfælde af hjertesvigt kan det kræve langvarige genoplivningstiltag at opnå et positivt resultat.

Acidose skal behandles. Børn bør have doser, der svarer til deres alder og legemsvægt, til behandling af systemisk toksicitet.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika, amider. ATC-kode: N 01 BB 01.

Bupivacaine "Baxter" indeholder bupivacain, som er et lokalanæstetikum af amidtypen med lang virkningstid. Bupivacain blokerer impulsledningen i nervefibre via hæmning af natriumiontransporten gennem nervemembranerne. Der kan ses lignende virkninger i eksitatoriske membraner i hjerne- og hjertemusklen.

Den vigtigste egenskab ved bupivacain er den lange virkningstid, og forskellen i virkningstid er relativt lille ved sammenligning af bupivacain med og uden adrenalin. Bupivacain er velegnet til kontinuerlig epidural blokade. Lavere koncentrationer giver mindre virkning på motoriske nervefibre og kortere virkningstid og kan være velegnede til længerevarende smertebehandling, for eksempel i forbindelse med fødsel eller postoperativt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bupivacains absorptionshastighed afhænger af dosis, administrationsvej og vaskularisering på injektionsstedet. Interkostal blokade giver den højeste plasmakoncentration (4 mg/l efter en dosis på 400 mg), der afhænger af en hurtig absorption, mens subkutan injektion i abdomen giver de laveste plasmakoncentrationer. Hos børn ses der hurtig absorption, hvilket resulterer i høje plasmakoncentrationer efter kaudal blokade (1-1,5 mg/l efter en dosis på 3 mg/kg).

Bupivacain udviser fuldstændig og bifasisk absorption fra epiduralrummet med halveringstider i hhv. 7 minutter og 6 timer. Den langsomme absorption er hastighedsbegrænsende for eliminationen af bupivacain, hvilket forklarer, hvorfor den tilsyneladende halveringstid efter epidural administration er længere end efter intravenøs administration.

Bupivacain har et distributionsvolumen ved steady state på 73 l, en intermediær hepatisk ekstraktionsratio på 0,40, en total plasmaclearance på 0,58 l/min. og en terminal halveringstid på 2,7 timer. Eliminationshalveringstiden er op til 8 timer længere hos nyfødte i forhold til hos voksne. Halveringstiden hos børn over 3 måneder svarer til halveringstiden hos voksne.

Farmakokinetikken er den samme hos børn og voksne.

Det bindes primært til alfa-1-syre-glykoprotein med en plasmabinding på 96 %. Efter større operationer er der set en stigning i den totale plasmakoncentration af bupivacain. Dette er relateret til en postoperativ stigning i alfa-1-syre-glykoprotein. Den ubundne, dvs. farmakologisk aktive, koncentration er ensartet før og efter kirurgi. Dette forklarer, hvorfor plasmakoncentrationer, der overstiger de toksiske niveauer, kan være veltolererede.

Bupivacain gennemgår omfattende metabolisering i leveren, primært via aromatisk hydroxylering til 4-hydroxy-bupivacain og N-dealkylering til PPX, begge dele via cytochrom P450 3A4. Clearance af bupivacain afhænger derfor af den hepatiske gennemstrømning og aktiviteten af metaboliseringsenzymerne.

Bupivacain passerer placenta, og den ubundne bupivacainkoncentration vil være den samme hos moderen og fostret. Plasmaproteinbindingsgraden hos fostret er lavere end hos moderen, hvilket resulterer i lavere totale plasmakoncentrationer hos fostret.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til Ph-justering)

Saltsyre (til Ph-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Der kan ses udfældning af bupivacain, hvis det fortyndes med basiske opløsninger, og det bør ikke fortyndes eller administreres sammen med natriumbicarbonat-injektioner. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter åbning: Skal anvendes straks.

Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klart type I hætteglas med prop af brombutylgummi.

Pakningsstørrelser

5 og 10×10 ml.

1, 5 og 10×20 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt inden brug.

Der må kun anvendes klare opløsninger stort set uden partikler.

Ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,

3542 CE Utrecht

Holland

**Repræsentant**

Baxter A/S

Tobaksvejen 23A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg/ml: 54771

5 mg/ml: 54772

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. september 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. februar 2023